Ano 10 • nº 3 • Julho / Agosto / Setembro 2012









Laboratórios Ferring - Brasil Pça. São Marcos, 624 - 1º andar 05455-050 - São Paulo - Brasil PABX - 55 11 3024.7500 sacbr@ferring.com Material de uso exclusivo à Classe Médica



EDITORIAL

TÉRMINO DA GESTÃO SBRH - BIÊNIO 2011 / 2012

Estamos chegando ao final de nosso 2º ano de gestão à frente da SBRH.

Nesta edição, você poderá acompanhar as primeiras palavras de nossa presidente eleita Mariangela Badalotti, além de entrevistas e artigos científicos que abordam temas de interesse e utilidade na rotina do consultório. Nossos colegas Paula Navarro e Elvio Tognotti - ambos vinculados a USP de Ribeirão Preto e São Paulo - abordam de forma objetiva e esclarecedora - dois temas de grande relevância para quem vive a área de Reprodução Humana: "Falha de implantação embrionária" e "Síndrome de Hiperestímulo Ovariano (OHSS). Nilka Fernandes Donadio nos revela como casais de baixa renda podem ter acesso aos tratamentos de reprodução assistida no Hospital Pérola Byington, que inaugurou um novíssimo laboratório em maio 2012. E, finalmente, nosso colega e ex-presidente Dirceu Henrique Mendes Pereira, participa desta edição comentando a importância do Professor Vilmon de Freitas e a justa homenagem a seu nome.

Nossa área reservada à Educação Continuada, conta com 4 artigos que abordam: Diabetes Gestacional, Gemelaridade em Reprodução Assistida de Baixa Complexidade, Gravidez Ectópica - Tratamento Conservador e Uso Racional da Metformina na Síndrome dos Ovários Policísticos, elaborados cuidadosamente pelos colegas Thatianne Coutheux Trindade, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Marcelo Zugaib, Jonathas Borges Soares, Pedro Paulo Pereira e Leopoldo de Oliveira Tso. Aproveito esta edição, para destacar as grandes conquistas dos últimos 2 anos e certamente motivo de grande orgulho. Conseguimos publicar o primeiro Atlas Brasileiro de Reprodução Humana, reeditar a 2ª edição ampliada e atualizada do Tratado de Reprodução Assistida. Viabilizamos o IFFS International Symposium em São Paulo, além de trazer para a rotina das delegacias regionais da SBRH espalhadas pelo Brasil, uma programação de simpósios, jornadas e fóruns, que contabilizou mais de 30 Jornadas em quase todos Estados da Federação, oferecendo oportunidade para atualização em conhecimentos na área de Reprodução Humana.

Meus sinceros agradecimentos à toda diretoria e delegados, pela fundamental colaboração e pelo excelente trabalho em equipe desenvolvido ao longo de toda a minha gestão.

Em nome da SBRH, reforço o convite para que participe do 25º Congresso Brasileiro de Reprodução Humana que acontecerá em São Paulo, agora em novembro, entre os dias 15 e 17.

Boa leitura e até lá.

Artur Dzik



SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA SBRH

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana - SBRH

Fundada em 1947 pelo Prof. Dr. Arthur Campos da Paz Av. Jandira, 257 - 14º andar, Cj. 146 - 04080-001 - São Paulo - SP Tel./Fax (11) 5055.6494 / 5055.2438 - www.sbrh.org.br

Diretoria (Biênio 2011-2012) • Presidente: Artur Dzik

1° Vice-Presidente: Dirceu Henrique Mendes Pereira • 2° Vice-Presidente: Cláudio Barros Leal Ribeiro Secretário Executivo: João Pedro Junqueira Caetano • Secretário Adjunto: Vinicius Medina Lopes

Tesoureiro: Gilberto da Costa Freitas • Tesoureiro Adjunto: Adriana Cristine Arent

Diretor Científico: Waldemar Naves do Amaral - Presidente do Conselho de Delegados: Luiz Augusto Antonio Batista

Boletim SBRH (Biênio 2011-2012)

Comissão Editorial: Nilka Fernandes Donadio (Presidente), Carlos Roberto Izzo, Luciano de Melo Pompei, Fábio Roberto Cabar e Jefferson Drezett.

Direção de Arte, Editoração e Coordenação: e-made.com.br • Tiragem: 4000 exemplares

Entrevista com a nova Presidente da SBRH

Mariangela Badalotti

Mariangela Badalotti, Ginecologista, Mestre em Clínica Médica e Doutora em Patologia, Especialista em Reprodução Humana pelas Universidades La Sapienza de Roma e Degli Studi de Bolonha (Itália), Professora de Ginecologia e Coordenadora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da PUCRS, Chefe do Serviço de Ginecologia do HSL/PUCRS e Diretora do Fertilitat - Centro de Medicina Reprodutiva.

SBRH - Quais os principais projetos de gestão como presidente da SBRH?

Mariangela - Pretendemos dar continuidade ao trabalho desenvolvido pela diretoria anterior, o que já me coloca em posição de enorme responsabilidade, uma vez que a atuação do nosso caro colega Artur Dzik e sua diretoria foram exemplares. Pretendemos seguir na linha de gestão baseada na competência, na ciência e na ética, engrandecendo nossa SBRH.

Temos planos para aproximar a SBRH da comunidade; estimular o debate de questões ético-legais de interesse da sociedade como um todo; buscar regulamentação para temas de reprodução assistida; aumentar a interação com outros profissionais da saúde como embriologistas, psicólogos e enfermeiros; promover parcerias com sociedades internacionais, buscando inserção científica nesta comunidade, entre outros objetivos.

SBRH - Qual sua perspectiva sobre os desafios no campo da reprodução humana no país?

Mariangela - Precisamos nos mobilizar em relação às questões preventivas da reprodução humana, que fundamentalmente passam pela educação sexual. É a forma de reduzir os índices de gestação não planejada e de infertilidade secundária a doenças sexualmente transmissíveis, por exemplo. Outro grande desafio neste campo é aumentar o acesso à reprodução assistida.

SBRH - Existe alguma preocupação específica sobre os aspectos ético-legais em reprodução assistida?

Mariangela - Sem dúvida temos pelo menos dois grandes temas que urgem ser debatidos e regulamentados, que são a doação de óvulos e o destino dos embriões congelados. A SBRH pode capitanear esta discussão.

SBRH - Como serão tratadas questões como o aprimoramento profissional e a educação continuada?

Mariangela - Seguiremos com os Boletins e os Manuais, mantendo a qualidade atual. A revista deverá ter modificações, buscando um maior reconhecimento e inserção internacional. Manteremos o estímulo e apoio para que os delegados promovam cursos, dentro das características e necessidades específicas de cada Delegacia.

SBRH - Como se desenvolveu sua trajetória profissional e sua relação com a reprodução humana?

Mariangela - Depois da Residência fui para a Itália para um fellowship em infertilidade, endocrinologia ginecológica e imunologia da reprodução. Na volta, surgiu a oportunidade de montar um centro de reprodução assistida - Fertilitat - em parceria com Álvaro Petracco, com quem divido a direção da Clínica. Fiz formação complementar em reprodução nos Estados Unidos, nas Universidades de San Francisco, South Texas (Dallas), Baylor College (Huston) e Tulane (New Orleans).



"Temos planos para aproximar a SBRH da comunidade: estimular o debate de questões ético-legais de interesse da sociedade como um todo."

Minha tese de doutorado foi em reprodução assistida. E lá se vão quase 25 anos de trabalho em reprodução! Tenho o privilégio de ter vivido o desenvolvimento da reprodução assistida no nosso país, enfrentando todos os desafios e valorizando todas as vitórias implicadas nesta experiência.

Na vida acadêmica, em 1988 entrei para o quadro de docentes da Faculdade de Medicina da PUCRS. Atualmente coordeno o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e chefio o Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

SBRH - O que pode esperar o associado da SBRH da nova presidência?

Mariangela - Entendo o cargo como uma missão e me disponho a cumpri-la com muito entusiasmo, responsabilidade e disposição. O associado pode contar com toda determinação e engajamento na abordagem de questões de seu interesse. Além disso, minha proposta é de uma gestão participativa, que aglutine pessoas e idéias na busca de crescimento e valorização da nossa Sociedade.

Diretoria (Biênio 2013 - 2014)

Presidente: Mariangela Badalotti - RS

Secretário Executivo: Mario Cavagna Neto - SP

Tesoureiro Geral: Nilka Fernandes Donadio - SP

Diretor Científico: Artur Dzik - SP

1° Vice-Presidente: João Pedro Junqueira Caetano - MG 2° Vice-Presidente: Eduardo Borges da Fonseca - PB

Secretário Adjunto: Antônio Cesar Paes Barbosa - DF

Tesoureiro Adjunto: Ana Virginia Gama Manduca - TO

Pres. do Cons. de Delegados: Luiz Augusto Antonio Batista - GO

Ponto de Vista

embrionária?

Falha de implantação embrionária

Paula Navarro é Professora Doutora do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e Diretora do Laboratório de Reprodução Assistida Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

SBRH - Como se define o quadro de falha de implantação



Paula - Não há consenso em relação à definição de falha repetida de implantação embrionária. Todavia, sabe-se que, para que uma gestação bem sucedida seja obtida, é necessária a presença de uma cavidade uterina normal e receptiva e a transferência adequadamente realizada, de pelo menos um embrião de boa qualidade. Sendo assim, uma definição aceita é a de ausência de gravidez após três transferências consecutivas de embriões, sendo pelo menos um de boa qualidade em cada ciclo ¹. Entretanto, atualmente, vem se abordando de maneira diferencial os casais que tiveram pelo menos duas transferências de embrião sem gravidez como um grupo específico, onde há maior probabilidade de algumas intervenções serem eficazes em favorecer a ocorrência de uma gestação viável, sem, porém, haver um diagnóstico específico para esta situação ². Normalmente essa situação é denominada como "mulheres com falhas prévias" ².

SBRH - Qual a propedêutica que deve ser realizada na presença de falha de implantação?

Paula - Este também é um ponto muito controverso. Várias investigações são sugeridas¹, como abaixo descritas. Porém, ressalto que, na atualidade, a evidência do benefício desta investigação para o casal é ausente ou muito fraca, o que deve ser considerado quando da realização da investigação e das abordagens terapêuticas relacionadas.

A) Investigação de causas anatômicas do útero e endométrio, preferencialmente por histeroscopia diagnóstica ambulatorial. Ultrassonografia tridimensional e histerossalpingografia são ferramentas adicionais que podem ser utilizadas em casos selecionados. Um ponto importante a ser considerado, em relação à avaliação ecográfica do endométrio, é que a espessura endometrial mínima adequada para a implantação bem sucedida, medida na fase proliferativa tardia, varia de 6 a 8 mm.

B) Investigação de trombofilias, especialmente da mutação do fator V (Leiden), mutação do gene da protrombina (G20210A) e a



Entrevista com Paula Navarro

hiperhomocisteinemia. Além da pesquisa de anticorpos antifosfolípide (anticardiolipina - IgG e IgM, pesquisa do inibidor lúpico e anti-beta2-glicoproteína1); se um ou mais destes anticorpos forem positivos, repetir o exame que foi positivo com intervalo mínimo de doze semanas. Mantendo a positividade, tratar como se apresentasse Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide: AAS (100 mg/dia, iniciandose previamente a gestação e mantendo-se até a 36ª semana de gestação) e heparina (enoxaparina: 40 mg, via sub-cutânea, a cada 24 horas; se índice de massa corporal ≥ 30 Kg/m², fazer 1 mg/Kg/dia, com dose máxima de 80 mg, via sub-cutânea, a cada 24 horas; OU heparina não fracionada: 5000 UI, via sub-cutânea, de 12 em 12 horas; ajustar conforme o peso gestacional).

C) Investigação de alterações estruturais dos cromossomos dos pais (pesquisa de fatores genéticos parenterais) por meio da solicitação do cariótipo da mulher e do homem. Se um defeito estrutural cromossômico for identificado em um dos pais, recomendar o aconselhamento genético antes de nova tentativa de concepção e, em casos selecionados, recomendar a realização de diagnóstico genético pré-implantacional (PGD). Se não for identificado defeito estrutural cromossômico parenteral, não há evidência de benefício da realização de fertilização in vitro / injeção intracitoplasmática de espermatozoide para a realização de PGS (preimplantation genetic screening).

D) Avaliação de fragmentação no DNA dos espermatozoides e de empacotamento anormal da cromatina. Caso seja evidenciada alta percentagem de fragmentação do DNA dos espermatozoides, a realização de IMSI (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection) é uma alternativa a ser considerada.

E) Caso todas as avaliações anteriores sejam negativas, pode ser realizada a investigação de fatores imunológicos. Apesar das limitações metodológicas relativas aos exames destinados a esta avaliação, alguns autores recomendam a realização de um crossmatch mútuo entre o soro e os linfócitos do casal. Se não há reação, o sistema imune materno é aparentemente não responsivo aos componentes antigênicos paternos, o que pode ser decorrente da

similaridade entre os componentes dos antígenos leucocitários humanos (HLA) do casal. Nesta situação, a similaridade dos alelos de classe I e II do HLA deve ser testada. Caso esta similaridade seja identificada, imunoglobulina endovenosa em alta dose deve ser oferecida ao casal antes da realização da transferência embrionária, seguida por uma dose adicional tão logo seja evidenciada a presença de batimento cardíaco fetal (aproximadamente com 6 semanas de gestação).

SBRH - Quanto aos embriões, devemos realizar o a-CGH de rotina nestes casos?

Paula - Não há evidência que demonstre benefício da realização do array-comparative genomic hybridization (a-CGH) nestes casos. Além disso, o casal deve ser informado sobre os custos e riscos inerentes à maior manipulação do embrião.

SBRH - Atualmente quais são os marcadores de receptividade endometrial, e quais teriam aplicabilidade clínica?

Paula - Há vários marcadores de receptividade endometrial descritos³: a observação dos pinopodos; a expressão de moléculas de adesão celular, como integrinas, selectinas, caderinas, imunoglobulinas e mucinas; citocinas como LIF, IL-6, IL1; prostaglandinas; entre outros. Entretanto falta evidência do benefício da avaliação destes marcadores na prática clínica, de modo que, na atualidade, a identificação e/ou pesquisa de nenhum marcador de receptividade endometrial apresenta aplicabilidade clínica.

SBRH - Quanto aos fatores imunológicos, qual seria o tratamento indicado? Existe indicação para aplicação de imunoglobulinas?

Paula - O tratamento com imunoglobulinas é sugerido por alguns autores em casos de insucesso após múltiplas transferências^{1,4}. Uma revisão sistematizada mostrou um benefício desta intervenção para mulheres com insucesso após múltiplas transferências, sendo necessário tratar aproximadamente 6 mulheres para se obter um nascimento vivo adicional⁴. Porém este benefício deve ser ponderado contra os custos, riscos e potenciais eventos adversos do tratamento.

SBRH - A experiência adquirida com o uso de heparina de baixo peso molecular em pacientes com perdas gestacionais, justifica seu uso a partir da transferência de embriões para melhorar os índices de implantação nestas mulheres?

Paula - Não há evidência do benefício do uso da heparina nestas situações ⁵.

SBRH - Nos casos onde os exames disponíveis atualmente não diagnosticam nenhum fator relacionado a alteração da implantação, existe indicação para algum tipo de tratamento empírico?

Paula - Há alguma evidência de benefício das seguintes intervenções em mulheres com falhas prévias:

- A) Injúria endometrial no ciclo menstrual anterior ao do tratamento, sendo necessário tratar aproximadamente 6 mulheres para se ter um nascimento vivo adicional ⁶;
- B) Administração de agonista de GnRH na fase lútea, sendo necessário tratar aproximadamente 6 mulheres para se ter um nascimento vivo adicional⁷:
- C) Uso de imunoglobulinas, sendo necessário tratar aproximadamente 6 mulheres para se obter um nascimento vivo adicional⁴;
 D) Realização de laser-assisted hatching, sendo necessário tratar os embriões de aproximadamente 12 mulheres para se ter um nascimento vivo adicional².

Entretanto, todos estes tratamentos resultam em custos, eventos adversos e riscos que devem ser amplamente discutidos com o casal antes de sua realização.

Referências:

- 1. Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. Fertil Steril 2012; 97: 1039-
- 2. Martins WP, Rocha IA, Ferriani RA, Nastri CO. Assisted hatching of human embryos: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hum Reprod Update 2011; 17: 438-453.
- 3. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum Reprod Update 2006; 12: 731-746.
- 4. Clark DA, Coulam CB, Stricker RB. Is intravenous immunoglobulins (IVIG) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF). J Assist Reprod Genet 2006; 23: 1-13.
- 5. Bohlmann MK. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction. J Reprod Immunol 2011; 90: 82-90.
- 6. Nastri CO, Gibreel A, Raine-Fenning N, Maheshwari A, Ferriani RA, Bhattacharya S, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. Cochrane Database Syst Rev 2012; 7: CD009517.
- 7. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Tarlatzi TB, Devroey P, Tarlatzis BC. Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2011; 17: 734-740.

Ponto de Vista

Síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO)

Elvio Tognotti, Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP, Coordenador do Serviço de Reprodução Assistida do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo há mais de 30 anos.



Entrevista com Elvio Tognotti

SBRH - O que é a Síndrome de Hiperestímulo Ovariano (SHO)?

Elvio - É uma complicação iatrogênica relacionada aos tratamentos de reprodução assistida com estimulação da ovulação. Na grande maioria dos casos é desencadeada pela administração do hCG, após estimulação ovariana com gonadotrofinas. Pode ser classificada em precoce quando aparece até nove dias após a aplicação do hCG e em tardia depois deste período. É característico na SHO o aumento do volume ovariano e a alteração da permeabilidade vascular. Seu aparecimento em formas leves é comum nos tratamentos de reprodução assistida, porém, apesar das formas graves acometerem menos de 2% dos casos, sua presença pode acarretar sequelas graves e até a morte da paciente.

SBRH - Como identificar a paciente de risco para desenvolvimento

Elvio - Os riscos de aparecimento da SHO grave podem ser divididos em: primários e secundários. Os primários se referem às características das pacientes e os secundários à resposta ovariana às gonadotrofinas. Entre os primários estão: idade menor de 35 anos, baixo IMC, diagnóstico de Síndrome dos ovários policísticos, alta contagem basal de folículos antrais, níveis elevados de hormônio antimulleriano e história prévia de SHO. Nos secundários são importantes: dosagem sérica de estradiol maior que 4.000 pg/mL, número de folículos após estimulação maior que 20 (folículos com diâmetro médio maior que 10) e número de oócitos captados maior que 20.

SBRH - Quais as estratégias para diminuir a chance de ocorrência de SHO?

Elvio - Para diminuir riscos podemos considerar duas situações; a primeira antes do início do estímulo ovariano e a segunda durante o estímulo. Na primeira situação são medidas importantes: Usar doses menores de gonadotrofinas para o estímulo ovariano, nos ciclos de FIV/ICSI bloquear a hipófise com antagonistas do GnRH, medicar com metformina as pacientes com SOP e evitar o uso de hCG para suplementar a fase lútea. As possibilidades durante o estímulo são: suspender o ciclo de tratamento, utilizar procedimentos tipo coasting, reduzir a dose do hCG a ser aplicada para a maturação final dos oócitos, administrar substâncias agonistas dopaminérgicos com cabergolina ou bromoergocriptina, nos casos de FIV/ICSI congelamento de todos os embriões para transferência posterior para evitar a SHO tardia, desencadear o pico de LH para maturação final dos oócitos com agonista do GnRH e transferência de embriões a fresco e como procedimento mais seguro desencadear o pico de LH com agonistas do GnRH e criopreservar todos os embriões para futura transferência. Com a utilização deste último procedimento as chances de SHO grave, tanto precoce quanto tardia, são raríssimas.

SBRH - Quais os principais sintomas da paciente com SHO?

Elvio - Os sintomas principais da SHO são: dor abdominal, aumento do volume abdominal, cansaço, náuseas, vômitos, oligúria, edema, dispneia e outros.

SBRH - Como é feito o diagnóstico da SHO?

Elvio - Além do exame físico detalhado a ultrassonografia exerce um papel preponderante no diagnóstico podendo identificar o aumento no volume dos ovários, a presença de ascite, hidrotórax e derrame pericárdico. Com auxílio de alguns exames laboratoriais (hemograma, coagulograma, proteínas totais e frações, albumina, sódio e potássio, ureia e creatinina, enzimas hepáticas, urina tipo I e outros) complementa-se o diagnóstico.

SBRH - Como deve ser a abordagem terapêutica das pacientes que desenvolvem a SHO?

Elvio - Nos casos leves e moderados os procedimentos são ambulatoriais, já nos severos será necessária internação hospitalar. Em geral o que determina a internação hospitalar é a intensidade da dor, a presença de vômitos de difícil controle, a dispneia, a oligúria acentuada, a presença de disfunção hepática ou sinais de tromboembolismo. Como medidas gerais de orientação podemos citar: repouso no leito com medidas de prevenção de tromboembolismo, dieta hiperproteica, controle diário da ingestão hídrica, do peso, da circunferência abdominal, da diurese, da frequência cardíaca, da pressão arterial e da temperatura, hidratação endovenosa glico-fisiológica, analgésicos, antieméticos, expansores de volume e anticoagulante profilático ou terapêutico. A intervenção mais importante nos quadros severos é a realização da paracentese,

que pode ser realizada por abdominal ou vaginal. Preferimos a via vaginal sempre que possível, por ser tecnicamente simples, principalmente para os profissionais que trabalham em reprodução humana. Com o esvaziamento do líquido ascítico é possível melhorar os sintomas da paciente e principalmente melhorar o fluxo renal, que costuma estar comprometido nestas circunstâncias. A repetição do procedimento a intervalos variados é a regra, até que o quadro esteja estabilizado. Quando todas as medidas de controle de complicações forem tomadas o prognóstico é bom. Os quadros de SHO são autolimitados, porém de duração variável e muito mais prolongado nas pacientes que ficaram grávidas. A internação hospitalar pode estender-se por várias semanas e alguns quadros requerem tratamento intensivo. As principais complicações graves estão associadas ao tromboembolismo, às cirurgias de emergência, em geral desnecessárias, que muitas vezes terminam com ooforectomia bilateral, quadros de septicemia e raros casos de morte da paciente. Importante lembrar que poucos médicos estão acostumados com o diagnóstico e condutas destes quadros, especialmente os de pronto atendimento. Portanto o médico assistente que realizou os procedimentos de reprodução assistida sempre deve orientar a paciente como proceder e como encontrar os profissionais habilitados a tratar esta patologia se porventura ela vier a ocorrer.



Laboratório em Foco Com Nilka Fernades Donadio

Pérola Byington

Nilka Fernandes Donadio é especialista em Reprodução Humana com formação pelo Instituto Valenciano de Infertilidade na Espanha e pelo Hospital Antoine Beclérè de Paris. Mestre e Doutora pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e diretora do Núcleo de Embriologia e criopreservação do Centro de Reprodução Humana do Hospital Pérola Byington







SBRH - Como casais de baixa renda podem ter acesso aos tratamentos de reprodução assistida ?

Nilka - Existem alguns serviços públicos como o Hospital Pérola Byington, onde todo o tratamento é gratuito, inclusive as medicações indicadas para a estimulação ovariana. Outras instituições oferecem o tratamento médico e laboratorial, mas os pacientes arcam com os custos das gonadotrofinas. Outra opção são os serviços privados que, frente a comprovação de renda mínima, permitem que um número restrito de casais façam o tratamento praticamente a preço de custo. Laboratórios farmacêuticos criaram programas que visam também facilitar o acesso às medicações e tratamentos, fazendo parcerias diretamente com os profissionais da área.

SBRH - Existem restrições de acesso aos serviços públicos?

Nilka - No caso, o Pérola Byington é um centro aberto a população geral, embora cada serviço apresente regras próprias para a inclusão de casais. O Pérola Byington atualmente aceita na triagem mulheres somente até os 35 anos. Esta restrição ocorre devido ser muito longa a fila de espera para iniciar o tratamento; se for permitida a entrada na fila com idade avançada, quando chegar a vez da paciente, esta se encontrará com idade superior a 40 anos, o que reduz acentuadamente as chances de gravidez. O Pérola pretente reduzir este tempo de espera nos próximos anos, uma vez que promoveu uma ampla reforma em seu centro, com um investimento da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Estas obras permitirão duplicar o número de ciclos realizados que hoje é de 300/ano. Outra restrição ocorre quanto aos casais soropositivos para HIV e Hepatite. Infelizmente, possuimos um único laboratório de gametas, e pela legislação atual, existe uma obrigatoriedade dos ciclos de soropositivos ser realizado separadamente dos casos soronegativos.

SBRH - O servico público oferece aos casais todos os tratamentos disponíveis na rede particular?

Nilka - Hoje, serviços como o Pérola possuem todos os equipamentos necessarios para tratar a maioria dos casais com adequadas taxas de gravidez. Por exemplo, o nosso centro adquiriu, além das 10 incubadoras de CO2, mais duas incubadoras TRI-GAS, que utilizam além do CO2 o Nitrogênio gasoso, permitindo assim um melhor cultivo embrionário até o estágio de blastocisto. A aquisição do LASER, permite a realização de biópsias embrionárias e hatching, melhorando assim as taxas de implantação e diminuindo abortamentos.

Como opção na abordagem de infertilidade masculina, adquirimos lentes de magnificação que nos permitem adquirir experiência própria com a técnica de IMSI. Por ser também um hospital de ensino, novos protocolos estão frequentemente sendo aplicados, o que garante aos casais os tratamentos mais modernos. Como o Pérola é um hospital que tem como uma das suas prioridades o atendimento de mulheres com diagnóstico de câncer ginecológico, oferecemos a preservação de fertilidade, com vitrificação de óvulos para as pacientes oncológicas. Além disso, um forte programa de óvulodoação existe em nosso hospital, já com inúmeros nascimentos.

Com toda esta infraestrutura, nossa taxa de gestação por transferência embrionária é de 35%, resultado semelhante ao encontrado em clínicas privadas, devendo-se lembrar que a média etária das pacientes atendidas em nosso serviço, em função do tempo de espera acaba sendo muito elevada.

Talvez as únicas desvantagens seriam justamente o tempo de espera na fila e a restrição quanto a repetição de ciclos, condição atualmente necessária para que possamos dar pelo menos uma chance para os casais. A repetição de ciclos inviabilizaria a rotatividade da fila de espera. Justamente para que possamos atender cada vez mais casais, reformamos o nosso centro, aumentando nossa capacidade de atendimento. Além do nosso papel assistencial, buscamos colaborar com o desenvolvimento de pesquisas nacionais e nos preocupamos cada vez mais com a formação de novos profissinais oferecendo estágios e cursos especializados para médicos, residentes e embriologistas.



Educação Continuada em Reprodução Humana

Diabetes Gestacional

Thatianne Coutheux Trindade • Médica Assistente da Divisão de Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

Rossana Pulcineli Vieira Francisco • Professora-associada da Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

Marcelo Zugaib • Professor Titular da Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

O diabetes gestacional (DG) é uma das intercorrências mais frequentes da gestação e, se não diagnosticado e tratado adequadamente, traz aumento considerável dos riscos perinatais. As principais complicações são: macrossomia fetal, tocotraumas, aumento do número de cesáreas, hipoglicemia nenonatal, hiperbilirrubinemia neonatal, síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, hipocalcemia, prematuridade e óbito fetal. Pode ocorrer, ainda, aumento de complicações na vida adulta dos recémnascidos de mães com DG, tais como: obesidade, hipertensão, síndrome metabólica e diabetes. Mulheres que desenvolveram DG apresentam ainda um aumento do risco de se tornarem diabéticas tipo 2, que pode ser minimizado com mudanças do estilo de vida. Por todos estes fatos, considera-se de grande importância a identificação de pacientes com diabetes gestacional. (1)



O estudo multicêntrico, conhecido como HAPO Study (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)3, incluiu 16 centros hospitalares com cerca de 25.000 gestantes recrutadas de julho de 2000 a abril de 2006. As mulheres foram submetidas ao teste de tolerância oral com sobrecarga de 75 g de glicose (TTGO de 75 g) entre a 24ª e a 32ª semanas de gestação, com análises em jejum, uma e duas horas após a sobrecarga de glicose. Os médicos que assistiram a estas gestantes não tiveram acesso ao resultado do TTGO durante o pré-natal, exceto nos casos de glicemia considerada como elevada (glicemia de jejum >105 mg/dL e/ou glicemia duas horas após a sobrecarga de glicose acima de 200 mg/d). Estes casos foram excluídos do estudo. Na análise dos resultados neonatais as glicemias de jejum, de uma e duas horas após a sobrecarga foram identificadas como preditoras independentes de resultado neonatal adverso (macrossomia, hipoglicemia e peptídeo C elevado no cordão). (2)

Consenso publicado em 2010, pelo International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), após analise de diversos estudos, definiu o TTGO de 75 g de glicose como teste de escolha para o diagnóstico do DG. O teste deverá ser aplicado a todas as gestantes entre a 24ª e a 28ª de gestação e deverá ser incluída análise das glicemias de jejum e uma e duas horas após a sobrecarga. O diagnóstico de DG será estabelecido, quando a paciente apresentar pelo menos um valor alterado no TTGO de 75g, ou seja, glicemia de jejum ≥92 mg/dL, de uma hora após a sobrecarga ≥180 mg/dL e de duas horas após a sobrecarga ≥153 mg/dL. Estes valores de corte correspondem a 1,75 do desvio padrão da média dos valores de glicemia obtidos no estudo HAPO. (3) Recomenda-se ainda que todas as gestantes realizem, no início do pré-natal, a dosagem da glicemia de jejum com o objetivo de identificar pacientes com DG e as portadoras de diabetes não diagnosticado previamente à gravidez (Overt Diabetes).

O diagnóstico de Overt Diabetes será firmado quando a glicemia de jejum for maior ou igual a 126 mg/dL. Nesse caso, a paciente terá seu seguimento pré-natal com os mesmos princípios do tratamento de pacientes com diabetes do tipo 2. Caso a glicemia de jejum esteja entre 92 e 125 mg/dL, a paciente será considerada diabética gestacional e iniciará o tratamento. Se a glicemia de jejum for inferior 92 mg/dL, a paciente será considerada não portadora de diabetes e deverá realizar o TTOG de 75g entre a 24ª e a 28ª semanas de gestação.

Em 2011, a American Diabetes Association (ADA) recomendou que fossem seguidos os critérios estabelecidos pelo Consenso do IADPSG para o diagnóstico do DG. A partir de 2011, a Divisão de Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) adotou estes mesmos critérios para o diagnóstico de DG.

Os novos critérios diagnósticos aumentam significativamente o diagnóstico de DG e, portanto o número de gestantes que necessitarão de tratamento. O que nos leva a refletir sobre a relação custo-benefício, pois apesar de haver aumento do custo imediato para o tratamento dessas gestantes, a diminuição das complicações perinatais (prematuridade, internações em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais), além da prevenção das comorbidades futuras, poderá gerar maior economia. (4)

Com isso, surge a necessidade de novas políticas assistenciais para que o sistema de saúde, tanto público como privado, consiga se adequar à nova realidade e possa promover um tratamento de qualidade para estas gestantes de forma que consigamos diminuir as complicações a curto e longo prazo para essas mulheres e seus filhos.

Referências

- 1. Francisco RPV, Trindade TC, Zugaib M. Diabetes Gestacional, o que mudou nos critérios de diagnóstico? Rev Bras Ginecol Obstet. 2011;33(8):171-3.
- 2. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J. Med. 2008; 358(19):1991-2002.
- $3.\ International\ Association\ of\ Diabetes\ and\ Pregnancy\ Study\ Groups\ Consensus\ Panel.\ International\ Association$ $of \, Diabetes \, and \, Pregnancy \, Study \, Groups \, recommendations \, on \, the \, diagnosis \, and \, classification \, of \, hyperglycemia$ in pregnancy. Diabetes Care. 2010;33(3):676-82.
- $4.\,Lee\,S, Pettker\,C, Funai\,E, Norwitz\,E, Thung\,S.\,Is\,Iowering\,the\,diagnostic\,threshold\,for\,gestational\,diabetes$ $(GDM)\ cost-effective?\ Implications\ from\ the\ hyperglycemia\ and\ adverse\ pregnancy\ outcomes\ (HAPO)\ trial.$ Am J Obstet Gynecol. 2008;199 (6 Suppl A):S199.



Educação Continuada em Reprodução Humana

Gemelaridade em Reprodução Assistida de Baixa Complexidade

Jonathas Borges Soares

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP Doutor em Medicina pela FMUSP

Ex-Diretor Regional-Brasil da REDLARA

Médico Assistente do Serviço de Reprodução Humana do Hospital Pérola Byington

Diretor do Projeto ALFA-(Aliança de Laboratórios de Fertilização Assistida), São Paulo

Desnecessário dizer da importância do tema, no que diz respeito aos resultados dos tratamentos da infertilidade conjugal. A busca pela gestação tem como um de seus efeitos colaterais a gestação múltipla. Este acontecimento, a princípio revestido de um significado de sucesso pode transformar-se num evento de complicações obstétricas e neonatais de grande importância e com efeitos negativos para uma avaliação mais realista dos resultados das técnicas aplicadas.

As gestações múltiplas correspondem a proporções crescentes do total de gestações nos países desenvolvidos devido principalmente a idade materna mais avançada no momento da gestação e ao uso cada vez mais frequente dos tratamentos da infertilidade. Em relação à idade materna elevada como fator de aumento destas taxas, estudo realizado no Canadá (Cook, 2011) mostrou que no período de 2002-2006 este fator foi responsável por 12-14% dos nascimentos de duplos e de 24-28% dos nascimentos de triplos ou mais. Paralelamente, nos países com altas taxas de gemelaridade, 30 a 50% das gestações duplas e 75% das triplas ocorreram após tratamentos da infertilidade (Blondel e colaboradores, 2002). Desta maneira e para melhor entender o aumento das taxas de nascimentos múltiplos em idades mais avancadas da mulher as etiologias propostas incluem não só o aumento dos níveis basais do hormônio folículo-estimulante nesta faixa de idade da mulher (Vermesh e colaboradores, 1987), como também a utilização cada vez mais frequente das técnicas de reprodução assistida nesta população. (Lambalk e colaboradores, 1998).

Dentre as principais ferramentas terapêuticas utilizadas na chamada "Baixa Complexidade" da Reprodução Assistida, encontram-se a Estimulação Ovariana(EO) associada ou não à Inseminação Intrauterina(EO/IIU). Estas ferramentas, uma vez que frequentemente utilizadas nestes tratamentos tornaram-se a principal origem dos nascimentos de múltiplos em níveis epidêmicos. No continente norte-americano, no período de 1987-2009, justamente o período que se seguiu à introdução da EO/IIU, as taxas nacionais de nascimentos de "duplos" e "triplos ou mais" elevaram-se 1,5 e 2,7 vezes respectivamente, em relação aos níveis anteriores. (Centers for Disease Control and Prevention.

Acessar: http://www.cdc.gov/nchs/data_acess/ftp_data.htm.)

Isoladamente ou associada às diferentes técnicas de reprodução assistida, a Estimulação Ovariana(EO) a partir do uso de diferentes drogas como as gonadotrofinas, o citrato de clomifênio e outras, tornou-se o responsável por um número bastante significativos dos nascimentos múltiplos no mundo. Dependendo da droga e da dose utilizada, a frequência de gêmeos foi aumentada de 5 para 50% segundo estudo de Marshall já em 1970. Em estudo realizado por Källén e colaboradores (2002), na Suécia, a estimulação ovariana aumentou as taxas de gestação dupla (5,9 versus 1,2%) e de gestação tripla (0,5 versus 0,02%) ao se comparar com controles sem estimulação ovariana.

Finalmente, para melhor entendermos a evolução deste problema e sua relação com os tratamentos da infertilidade, vale citar o observado nos EUA nas décadas de se seguiram ao início da disponibilidade comercial das drogas de estimulação ovariana. Assim, em 1960, antes desta comercialização e utilização das drogas de estimulação nos tratamentos da infertilidade, em 4,3 milhões de nascimentos observou-se 1198 triplos, 46 quádruplos ou mais (Dickey, 2009). No entanto, em 2009, apesar de número de nascimentos similar, pode-se observar o nascimento de 5905 triplos, 355 quádruplos e 80 quíntuplos, números nos quais não se incluiu as gestações de triplos ou mais onde houve a redução espontânea ou iatrogênica de produtos conceptuais (Martin e colaboradores, 2009). Em 2012, publicação da American Society for Reproductive Medicine: Pratice Committee of ASRM, dá ciência que aproximadamente 20% das gestações múltiplas são espontâneas ou naturalmente concebidas, 39-67% estão relacionadas à Estimulação Ovariana (EO) e 13% estariam associadas ao uso das Técnicas de Reprodução Assistida (TRA).

A avaliação da contribuição da associação entre a EO e a IIU (EO/IIU) para a gemelaridade é fruto apenas de estimativas, uma vez que ao contrário das técnicas de Alta Complexidade, as de Baixa Complexidade não possuem na maioria dos países relatórios de dados coletados regular e compulsoriamente, o que torna extremamente difícil uma avaliação mais fiel. Desta maneira a avaliação passou a ser indiretamente calculada ao subtrair-se as gestações múltiplas de origem natural e aquelas oriundas das técnicas de alta complexidade do total observado na população de registro. Claro está que este resultado representa o total dos casos de origem na EO e da associação EO/IIU. Baseado nestas expectativas, recentes publicações dos Centers for Disease Control and Prevention dos EUA mostraram que no período de 1997 a 2000. a contribuição combinada da EO e da EO/IIU para a coorte nacional de gestações múltiplas subiu de 18,9%(20.955 crianças) para 21,9%(27.647 crianças). Em paralelo, a contribuição correspondente das técnicas de Alta Complexidade (TRA) mostrou-se mais limitada com um aumento de 11,2%(12.418 crianças) para 13,6%(17.169



crianças). Estes relatos mostram que as técnicas de Baixa Complexidade e não as de Alta Complexidade são as que mais contribuem para a chamada "Gemelaridade Epidêmica" nos países onde as drogas de estimulação e as técnicas de reprodução assistida estão disponíveis para o tratamento da infertilidade.

Do exposto fica claro que os tratamentos de baixa complexidade são os maiores colaboradores para a chamada gemelaridade epidêmica, porém não está ainda bem estabelecido o que se pode fazer para que este efeito seja corretamente controlado. É corrente na literatura que a eficiência destes tratamentos está diretamente relacionada ao número de gametas femininos (oócitos) obtidos após a estimulação ovariana e também ao número de espermatozoides inseminados quando da associação com a inseminação intra-uterina. Desta constatação, é consenso de que os efeitos destes tratamentos sobre o aumento dos nascimentos múltiplos não é possível de se prevenir totalmente sem que se tenha em contrapartida uma queda significativa de sua eficiência terapêutica. Apesar desta constatação, a possibilidade de se reduzir estes efeitos indesejados aparece na literatura com várias possibilidades e deve ser reforçado e discutido com seriedade. A primeira sugestão encontrada na literatura sugere fortemente que a redução das doses de gonadotrofinas usadas para a estimulação ovariana, pode diminuir de maneira significativa a presença das gestações múltiplas sem comprometer a eficiência do tratamento. MacClamrock e colaboradores (2012), em revisão de literatura e a partir da análise de trabalhos prospectivos e randomizados com o uso de doses < 75UI de gonadotrofinas, mostram taxas de gestação por ciclo de 8,7% a 16,3% sem a presença de gestação múltipla de triplos ou mais. Diferentemente, quando utilizado doses > 150UI de gonadotrofinas, as taxas de gestação por ciclo foram de 7,0% a 19,2% com taxas de duplos e triplos ou mais de 28,6% e 9,3% respectivamente.

Também a utilização do citrato de clomifênio (Fouda, 2011) assim como do letrozole (Hashim, 2011) ao invés das altas doses de gonadotrofinas mostra ser tão eficiente quanto estas últimas em relação às taxas de gestação por ciclo com significativa redução nas taxas de gestação múltipla.

Outra promissora proposta encontrada na literatura é a sugestão da "aspiração dos folículos supranumerários, guiada por ultrassom", a qual mostra taxas de gestação por ciclo entre 25% a 27% contra taxas de gestação múltipla entre 0% a 10% (De Geyter e colaboradores, 96 e 98); (Albano e colaboradores, 2001). Finalmente a de se considerar a possibilidade da suspensão do ciclo de tratamento ou mesmo a migração para a Fertilização in vitro, toda a vez em que o número de folículos pré-ovulatórios exceder o limite pretendido de segurança.

Como sugestão, para mais longo prazo, o estímulo para a criação de registros controlados a nível nacional permitiria o conhecimento real dos resultados das terapêuticas de baixa complexidade e a instituição de medidas corretivas mais eficientes para as altas taxas de gestação múltipla atrelada á estas terapêuticas.

Leitura Recomendada:

- 1- Cook, J.L.; Geran, I.; Roterman, M.: Multiple births associated with assisted human reproduction in Canada. Journal of Obstet Gynaecol Can, 2011; 33:609-616.
- 2- Blondel, B.; Kaminski, M.: Trends in the occurrence, determinants and consequences of multiple births. Semin Perinatol, 2002; 26:239.
- 3-Vermesh, M.; Kletzky, O.A.: Follicle-stimulating hormone is the main determinant of follicular recruitment and development in ovulation induction with menopausal gonadotropin. Am J Obstet Gynecol, 1987; 157:1397.
- 4- Fouda, U.M.; Sayed, A.M.: Extended letrozole regimen versus domiphene citrate for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a randomized controlled trial. Reprod Biol Endocrinol. 2011: 9:84.
- 5- Dickey, R.P.: Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. Fertil Steril, 2009; 91:1

Educação Continuada em Reprodução Humana

Gravidez Ectópica - Tratamento Conservador

Pedro Paulo Pereira • Chefe do Pronto Socorro Obstétrico da Clínica Obstétrica do Hosp. das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, Doutor em Obstetrícia e Ginecologia pela Fac. de Medicina da USP Rossana Pulcineli Vieira Francisco • Professora-associada da

Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

Marcelo Zugaib • Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP

Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da USP

Em virtude dos avanços diagnósticos, o tratamento da gravidez ectópica (GE) tem sofrido grandes mudanças nas últimas décadas. Atualmente, em casos selecionados, pode-se empregar condutas terapêuticas conservadoras, com o intuito de preservar o futuro reprodutivo das pacientes.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Para que se possa indicar uma cirurgia conservadora em casos de GE, alguns critérios devem ser respeitados. A paciente deve manifestar desejo de procriação; a gravidez ectópica deve ser íntegra (raramente em GE rota com lesão tubária mínima), e é preciso haver estabilidade hemodinâmica.

SALPINGOSTOMIA

A salpingostomia por laparoscopia é considerada o padrão-ouro no tratamento de pacientes com GE íntegra que desejam preservar o futuro reprodutivo. A técnica da salpingostomia consiste na realização de uma incisão de 1,5 a 2 cm de extensão na porção mais distendida da borda contramesentérica da tuba. Introduz-se o aspirador/irrigador por essa incisão e, fazendo-se sucessivas sucções e lavagens, o tecido trofoblástico é removido. A seguir, a tuba é irrigada cuidadosamente e os pontos sangrantes são coagulados com bisturi bipolar. Após a cirurgia conservadora, deve-se monitorar semanalmente a \leq β -hCG sérica, até a sua negativação.

• RESSECÇÃO SEGMENTAR

Opta-se pela ressecção segmentar nos casos em que o local de implantação da GE se encontra muito danificado ou necrosado ou ainda na persistência de sangramento posterior à salpingostomia.

TRATAMENTO CLÍNICO

MEDICAMENTOSO

Muitas drogas têm sido empregadas no tratamento medicamentoso da GE. Por sua eficiência e segurança, o Metotrexato (MTX) é a droga mais utilizada. Este medicamento pode ser administrado por via sistêmica, geralmente intramuscular, ou local, guiado por ultrassonografia

• METOTREXATO INTRAMUSCULAR

Esquema em dose única:

A dose única intramuscular de 50 mg/m2 de MTX tem sido empregada com sucesso por vários autores e representa uma alternativa eficaz e segura no tratamento da gravidez tubária íntegra.

SELEÇÃO DAS PACIENTES:

- GE íntegra de até 4 cm de maior diâmetro;
- Estabilidade hemodinâmica:
- · Desejo de procriação;
- ß-hCG sérico ≤ 5.000 mUI/ml e crescente (acima de 10%) em duas dosagens consecutivas (24 a 48 horas);
- · Líquido livre limitado à pelve;
- Normalidade de hemograma completo, creatinina e enzimas hepáticas.

MTX INTRAMUSCULAR (50 MG/M2) DOSE ÚNICA: ß-hCG

- Dia 1: dosagem de ß-hCG sérico + administração de MTX.
- Dia 4: dosagem de ß-hCG sérico.
- Dia 7: dosagem de ß-hCG sérico, hemograma completo, enzimas hepáticas e creatinina.
- A elevação de ß-hCG sérico no dia 4 não é indicativa de falha terapêutica, podendo ocorrer por destruição de células trofoblásticas e liberação de gonadotrofina na circulação.
- Caso não ocorra queda de ß-hCG sérico superior a 15% entre os dias 4 e 7, pode-se administrar uma segunda dose de MTX.
- Declínio de ß-hCG sérico superior a 15% entre os dias 4 e 7 permite acompanhamento semanal até a negativação do ß-hCG sérico.

EXPECTANTE

Dentro da evolução natural da GE, alguns casos podem terminar em abortamento tubário ou em reabsorção completa do tecido trofoblástico. As pacientes com GE de pequeno tamanho e concentrações séricas de ≤β-hCG baixas e em declínio são candidatas para esse tipo de conduta.

CONDIÇÕES:

- GE íntegra de até 4 cm de maior diâmetro;
- · Estabilidade hemodinâmica;
- Desejo de procriação;
- · Ausência de atividade cardíaca do produto conceptual;
- ß-hCG sérico ≤ 5.000mUl/ml e decrescente (acima de 10%), ou estável (variação até 10%) em duas dosagens consecutivas (24 a 48 h);
- · Líquido livre limitado à pelve;
- Autorização por escrito após esclarecimento de riscos e benefícios do tratamento proposto.

Após tratamento clínico (medicamentoso ou expectante) de GE, as pacientes são orientadas a realizar repouso relativo e abstinência sexual até a negativação da gonadotrofina sérica. Administra-se imunoglobulina Rh para as pacientes Rh-negativo não sensibilizadas.

Leitura Recomendada:

1- Cabar FR, Pereira PP, Schultz R, Francisco RP, Zugaib M. Vascular endothelial growth factor and Beta-human chorionic gonadotropin are associated with trophoblastic invasion into the tubal wall in ectopic pregnancy. Fertil Steril. 2010 Oct;94(5):1595-600.

2 - van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, Dijkman AB, Bayram N, Emanuel MH, Friederich J, van der Leeuw-Harmsen L, Lips JP, Van Kessel MA, Ankum WM, van der Veen F, Mol BW, Hajenius PJ. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. Hum Reprod. 2012 Oct 18

- 3 Lipscomb GH. Medical management of ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2012 Jun;55(2):424-32.
- 4 Bachman EA, Barnhart K. Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. Clin Obstet Gynecol. 2012 Jun;55(2):440-7.

Educação Continuada em Reprodução Humana

Uso Racional da metformina na síndrome dos ovários policísticos

Leopoldo de Oliveira Tso • Médico assistente da Clínica de Reprodução Assistida da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo, Mestre em Ciências pelo Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM)

A etiologia da síndrome dos ovários policísticos (SOP) ainda é desconhecida e sua fisiopatologia parece ser multifatorial e poligênica. Contudo o hiperandrogenismo e a resistência insulínica são achados comuns da doenca.

A resistência periférica à insulina e o aumento compensatório da sua secreção (hiperinsulinemia) são frequentemente observados na SOP, tanto nas mulheres eutróficas quanto nas obesas. A hiperinsulinemia estimula o hiperandrogenismo por meio de vários mecanismos.

Nos últimos anos a metformina vem sendo muito estudada como forma de tratamento da anovulação crônica decorrente da SOP. Muitas vezes, porém, esse fármaco é utilizado de forma indiscriminada, ou seja, empregado para população errada, o que reduz sua eficácia.

A metformina é uma biguanida, solúvel em água, empregada inicialmente no tratamento do diabetes melito recentemente testada em pacientes inférteis com SOP tanto para restabelecer a ovulação quanto como coadjuvante aos indutores clássicos. Esse medicamento tem ação multifatorial, exercendo efeito primário em melhorar a sensibilidade à insulina: reduz a glicemia, aumenta a sensibilidade insulínica pós-receptor, além de agir diretamente diminuindo secreção de androgênios tecais entre outras. Nos últimos anos, vários estudos tem demonstrado que os sensibilizadores da insulina, especialmente a metformina, diminuem a resistência insulínica, melhora o hiperandrogenismo, restabelece a ovulação e melhora as taxas de gestação. Revisão Cochrane realizada por Lord e colaboradores (2003) confirmou achados benéficos do uso da metformina como indutor da ovulação quando comparada ao placebo, como também associada aos indutores clássicos (citrato de clomifeno e gonadotrofinas), porém não superior ao citrato de clomifeno isoladamente.

Porém, há benefícios em utilizar metformina em pacientes com SOP que se submetem à reprodução assistida?

Meta-análise desenhada com objetivo de avaliar os efeitos da metformina em pacientes com SOP que realizaram estimulação da ovulação para inseminação intrauterina (IIU) demonstrou efeitos benéficos na resposta ovariana, como redução significativa da duração do estímulo e da quantidade de gonadotrofina utilizada.

Por outro lado, não apresentou efeitos na ovulação, gestação e taxa de nascidos vivos.

Similarmente não há boas evidências que mostram aumento nas taxas de gestação e de nascidos vivos em pacientes com SOP que realizaram FIV tratadas com metformina, embora a dose de gonadotrofina e o risco de Síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO) serem menores quando a hiperinsulinemia é combatida. Ainda é incerto o real mecanismo responsável pela redução da SHO, pois a metformina parece não diminuir a concentração de estradiol sérico no dia do hCG ou o número de oócitos coletados. Uma possível explicação poderia ser aumento da sensibilidade à insulina e consequente diminuição da hiperinsulinemia. A insulina aumenta a expressão do fator de crescimento vásculoendotelial (VEGF) nas células musculares dos vasos, que é um dos mais importantes fatores envolvidos na fisiopatologia da síndrome. Portanto, parece lógico que a melhora da hiperinsulinemia pode reduzir o risco da complicação.

A dose recomendada de metformina é de 500 a 850 mg inicialmente uma vez ao dia e, após uma semana, duas vezes ao dia por pelo menos duas semanas antes da estimulação da ovulação nos ciclos de reprodução assistida (IIU ou FIV). Aumento progressivo da dose minimiza os efeitos gastrintestinais comumente observados (náusea, diarreia e vômitos). Porém, deve ser lembrado que pacientes obesas necessitam de doses mais elevadas (2000 - 2550 mg por dia) para que se atinja os benefícios terapêuticos esperados.

Concluindo, as evidências encorajam a utilização da metformina como agente indutor da ovulação seguro e eficaz que pode ser usado isoladamente ou, principalmente, como coadjuvante aos indutores clássicos como o citrato de clomifeno e as gonadotrofinas. Nos ciclos de reprodução assistida, considerar o uso da metformina para diminuir o risco de Síndrome de hiperestimulação da ovulação, especialmente em pacientes resistentes à insulina, ou seja, para que sejam alcançados os reais benefícios deste fármaco na SOP deve ser considerada sua fisiopatologia.

Leitura Recomendada:

- $\bullet \text{Nestler JE}, Stovall D, Akhter N, Iuorno MJ, Jacubwicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2002; 77:209-15. \\$
- Nestler JE. Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian syndrome: an alternative perspective.
 Fertil Steril 2008: 90:14-6.
- Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Br Med J 2003; 327:951-5.
- Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2006; 21:1387-99.
- •Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2:CD006105.



Convidados internacionais presentes

Mark Hughes, MD, Ph.D.

- · Professor em Medicina interna e Genética Humana.
- · Diretor do Instituto de Genética Genesis.
- Diretor do Centro de Tecnologia Genômica de Michigan.
- Doutor em Bioquímica Molecular pela Universidade do Arizona.
- Graduação em Medicina pela Universidade de Duke.
- Doutor em Medicina pela Escola de Medicina de Baylor.

Ernesto Bosh

- Diretor do Departamento de Medicina Reprodutiva da Unidade de Medicina Reprodutiva do Instituto IVI - Valência - Espanha.
- · Ginecologista Especialista em Reprodução Humana.

Elkin Lucena

CECOLFES - Centro Colombiano de Fertilidade e Esterilidade de Bogatá - Colómbia

Johan Smitz

- Medical Doctor from the Vrije Universiteit Brussel Free University of Brussels.
- Director of Research and Head of the Follicle Biology Laboratory at the Center for Reproductive Medicine Free University of Brussels.

Dirceu Henrique Mendes Pereira comenta sobre o Prêmio Vilmon de Freitas

Poucas pessoas se dedicaram à carreira acadêmica e às associações médicas como o Prof. Vilmon de Freitas. Mineiro, de nascimento, fixou-se na cidade de São Paulo desenvolvendo uma brilhante atuação na área médica dedicando-se com desenvoltura em várias atividades na Escola Paulista de Medicina (UNIFESP) chegando ao elevado grau de professor livre docente na disciplina de ginecologia. Tratando-se de figura extremamente afável, aberto ao diálogo, aglutinador, estudioso, batalhador Vilmon ganhou o respeito e admiração dos seus pares durante os anos que militou na EPM e nas associações médicas que integrou. Exerceu cargo de tesoureiro na diretoria da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana em dois biênios da década passada, marcando a sua participação com honestidade e dignidade admiráveis. Estava muito entusiasmado com a renovação do quadro representativo da SBRH, aspirando evoluir na composição da diretoria, quando foi acometido de uma doença neurológica que foi se instalando insidiosamente. Tratavase um tumor benigno na região sacrococcígea com comportamento expansivo, comprimindo as raízes nervosas, determinando a limitação de movimentos e dores insuportáveis. Foi submetido a várias cirurgias, que prontamente aliviavam os sintomas, porém o

crescimento tumoral era recorrente e inexorável. Vilmon comparecia às reuniões da SBRH, sempre emitindo opiniões preciosas para nortear os rumos da nossa associação, resistindo obstinadamente à dor e a dificuldade de deambular. A despeito de toda a sua resistência e vontade de viver Vilmon teve o seu quadro clínico agravado por uma imunodeficiência e deixou um imenso vazio no coração de todos que o amavam, no dia 22/6/2010, quando sucumbiu à doença e passou para o plano espiritual.

Nada mais justo do que dedicar o prêmio à pessoa que tanto valorizou a carreira acadêmica e que tanto lutou para transmitir ensinamento aos mais jovens. O prêmio será atribuído ao melhor pôster inscrito no 25º congresso de Reprodução Humana, resultante do julgamento realizado pela comissão cientifica do Boletim da SBRH. Fiz essa singela homenagem ao meu querido amigo Vilmon de Freitas relatando as suas virtudes como médico e ser humano para que os ganhadores do prêmio sintam a importância da láurea aferida ao melhor trabalho científico

Tratamento simples, curto e eficaz¹



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1.Fluker M, Grifo J, Leader A, et al. Efficacy and safety of gamrelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril. 2001;75:38–45. 2, Devroey P, Boostantar R, Koper NP, et al. for the ENCACE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant ESH during the first seiven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod. 2009;24(12):3063–3072. 3. Circular aos Médicos (bula) de ORGALUTRAN. São Paulo, Schering-Plough Produtos Farmacéuticos. 2011. 4, Al-Inany HC, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 115:CD001750. 5. Verberg MFG, Eijkemans MIC, Heijnen EMEW, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BCJM, Macklon NS. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. Human Reprod. 2008;23(9):2050-2055.

ORGALUTRAN* (acetato de ganirrelix). INDICAÇÕES: prevenção do aumento repentino e prematuro do hormônio luteinizante (LH) em mulheres submetidas à hiperestimulação ovariana em técnicas de reprodução assistida (TRA). Em estudos clínicos, ORGALUTRAN for utilizado com hormônio folículo estimulante recombinante (FSHrec). CONTRAINDICAÇÕES: hiperessibilidade a substânica ativa ou a qualquer um dos excipientes e/ou ao hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou a qualquer outro análogo do CnRH; comprometimento grave ou moderado da função renal ou hepática; gravidez ou lactação. PRECAUÇÕES: cuidado em pacientes com condições alérgicas ativas. Na ausência de experiência clínica, não usar em condições alérgicas severas. Durante ou após a estimulação ovariana, pode ocorrer Sindrome de Hiperestimulação, Ovariana (SHO), considerada risco intrinseco da estimulação gonadotrófica, O tratamento da SHO deve ser sintonático (ex., repouso, infusão intravenosa de soluções eletrolíticas ou coloides e heparina). Considerando que mulheres que se submetem à reprodução assistida frequentemente apresentam anomalias tubárias, pode ocorrer aumento da incidência de gestações ectópicas. A incidência de malformações

congenitas, após o uso de tecnicas de reprodução assistida, pode ser ligeramente maior do que após concepção espontânea; isso pode estar relacionado a diferenças de características dos país (ex., idade materna, características do esperna) e á maior modência de gestacões múltiplas. Não ha indicios de que o uso de antagonistas de CnRH durante as TRA esteja associado ao isco aumentado de malbirmações congenitas. A segurança e eficacia de ORCALUTRAN não foram estabelecidas em mulheres com peso < 50 kg ou. > 90 kg INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; não foram investigadas interações de ORCALUTRAN com outros medicamentos e, por isto, não podem ser excluidas interações com medicamentos utilizados rotineiramente. REAÇÕES ADVERSAS; reação no local da injeção (predominantemente vermelhidão, com ou sem aumento de volume) Foram relatados casos muito raros de reações de hipersensibilidade, incluindo sintomas de exantema, edema de tace e dispineia, entre pacientes que receberam ORCALUTRAN com FSH. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO: ORCALUTRAN deve ser impetado por via subcutânea, uma vez ao día, em geral no 5º día da administração de FSH. Em pacientes com resposta acentuada, podese iniciar o tratamento com ORCALUTRAN no 5º día. Retardar o início da administração de ORCALUTRAN no ausencia de crescimento folícular. ORGALUTRAN e FSH devem ser administração de ORCALUTRAN no ausencia de crescimento folícular. ORGALUTRAN e FSH devem ser administração de olica em que estivérem presentes folículos suficientes e de tamanho adequado. A maturação linal dos folículos pode ser induzida pela administração de gonadotrolina conôrica humana (h.G.). Devido ao tempo de meia-vida do ganirelix, o tempo entre duas injeções de ORCALUTRAN, bem como o tempo entre a última injeção de ORGALUTRAN e a injeção de h.G., não deve exceder 30 horas, pois de outro moltom pode ocorrer um pico prematuro de LH VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADUITO. REGISTRO MS: L077.0097.

Contraindicação: comprometimento grave ou moderado da função renal ou hepática. Interação medicamentosa: não podem ser excluídas interações com medicamentos utilizados rotineiramente.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.

Antes de prescrever, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) para informações detalhadas sobre o produto.

C 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.

MC 1036/11 07-2013-ORG-11-BR-1036-1 WOMN-1009004 IMPRESSO EM OUTUBRO/2011





Eventos



Sidnei Glyna, Leopoldo Tso, Dirceu Henrique Mendes Pereira, Nilka Donadio, Mario Cavagna, Artur Dzik, Gilberto Freitas e Marcelo Vieira.

SÃO PAULO • São Paulo 26 DE MAIO DE 2012

DELEGADO: NILKA FERNANDES DONADIO

4ª Jornada de Reprodução Humana do Hospital Pérola Byngton

SANTA CATARINA • Florianópolis 19 DE JUNHO DE 2012

DELEGADA: KAZUE HARADA RIBEIRO

I FÓRUM CATARINENSE DE REPRODUÇÃO HUMANA

PALESTRANTES: Artur Dzik e Evaldo Santos



Artur Dzik, Kazue Harada Ribeiro e Evaldo Santos



O evento contou com a participação de Lourivaldo Rodrigues, Nilson Melo, Marcel Heibel e Francisco Mauad

AMAZONAS • Manaus22 E 23 DE JUNHO DE 2012 DELEGADO: DR. MARCEL HEIBEL

Jornada: V Simpósio de Reprodução Humana

RIO GRANDE DO NORTE • Natal

23 E 24 DE AGOSTO DE 2012 DELEGADA: SONIA MARIA DE MEDEIROS

25º Jornada de Ginecologia e Obstetrícia do Rio Grande do Norte e 22º Jornada da Maternidade



João Gonçalves de Medeiros, Sônia Maria M. Barreto, Kleber de Melo Morais e Waldemar Naves do Amaral



Artur Dzik, Altina Castelo Branco Almeida Barros e Kleber de Melo Morais

PERNAMBUCO • Recife

14 DE SETEMBRO DE 2012

DELEGADA: ALTINA CASTELO BRANCO ALMEIDA BARROS

II Simpósio Pernambucano de Reprodução Humana

TOCANTINS • Palmas

DE 27 A 29 DE SETEMBRO DE 2012 DELEGADA: ALESSANDRA SCHIVINATO BIANCHINI

9° Jornada de Ginecologia e Obstetricia do Tocantins e 6° Jornada Tocantinense de Reprodução Humana



Alessandra Schiavinato Bianchini Daud, Luiz Cavalcanti de Albuquerque Neto, Ana Virginia Manduca, Artur Dzik e Pedro de Paula Caldas

Agenda SBRH

JANEIRO 2013

• THE 29th ANNUAL CONFERENCE ON OBSTETRICS, GYNECOLOGY, PERINATAL MEDICINE, NEONATOLOGY AND THE LAW

Local: Kawai - Hawaii - Data: 2 a 6 de janeiro de 2013.

http://www.bumc.bu.edu/cme/educational-opportunities/live-meetings/oblaw13/

• 56th ALL INDIA CONGRESS OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Local: Mumbai - India - Data: 16 a 20 de janeiro de 2013.

http://www.aicog2013.com/home

27th ANNUAL OB GYN SYMPOSIUM

Local: Miami - EUA - Data: 25 de janeiro de 2013.

http://www.ObGynMiami.BaptistHealth.net

FEVEREIRO 2013

• 17th ANNUAL WINTER CONFERENCE CLINICAL ISSUES IN OB/GYN

Local: Aruba - Aruba - Data: 6 a 9 de fevereiro de 2012.

http://www.symposiamedicus.org/Assets/Conference/1246/1246.html

• SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE'S ANNUAL PREGNANCY MEETING 2013

Local: São Francisco - EUA - Data: 11 a 16 de fevereiro de 2013.

http:/www.smfm.org/Annual%20Meeting%20Page.cfm?ht=me

• INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF WOMENS SEXUAL HEALTH ANNUAL MEETING

Local: Nova Orleans - EUA - Data: 28 de fevereiro a 3 de março de 2013.

http://www.isswsh.org/

MARÇO 2013

• 17th WORLD CONGRESS IN PEDIATRIC AND ADOLESCENT GYNECOLOGY

Local: Hong Kong - Hong Kong - Data: 15 a 17 de março de 2013.

http://http://pag.obg.cuhk.edu.hk/congress/

• INTERNATIONAL CONGRESS ON ONCOLOGICAL PERSPECTIVES OF FERTILITY PRESERVATION

Local: Berlim - Alemanha - Data: 21 a 23 de março de 2013.

http://comtecmed.com/opfp/2013/

• 7ª JORNADA DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA DA USP

Local: Centro de Convenções Rebouças - São Paulo - Data: 22 a 23 de março de 2013.

http://www.ginecousp.com.br

ABRIL 2013

• PACIFIC COAST REPRODUCTIVE SOCIETY ANNUAL MEETING 2013

Local: Indian Wells - EUA - Data: 17 a 21 de abril de 2013.

http://www.pcrsonline.org/

• 14th ANNUAL NATIONAL CONFERENCE ON FETAL MONITORING

Local: Las Vegas - EUA - Data: 18 a 20 de abril de 2013.

http://www.symposiamedicus.org/Assets/Conference/1257/1257.html

• XVII CONGRESSO SUL-RIO-GRANDENSE DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Local: Gramado - Rio Grande do Sul - Data: 19 a 20 de abril de 2013.

http://www.plenariumcongressos.com.br



Você. Nós. Somos os pais da fertilidade









TEMAS PRINCIPAIS

Reprodução Assistida

Endometriose

Oncofertilidade

Endocrinologia reprodutiva

Avanços na anticoncepção e climatério

Bioética

Endoscopia pélvica

Genética e embriologia reprodutiva

Sexualidade conjugal

Medicina fetal

Informações e inscrições:

sbrh@sbrh.org.br / 11 5055 2438

www.sbrh.org.br







